

Évolution du concept de plainte cognitive

# Plainte mnésique subjective : est-ce si banal ?

Cet article a pour but d'expliquer, avec les connaissances actuelles, comment et pourquoi appréhender la plainte cognitive subjective de l'adulte âgé dans la pratique quotidienne et de comprendre que cette question, bien que difficile à beaucoup d'égards, est un sujet de recherche d'importance dans l'objectif du diagnostic positif ou négatif de la maladie d'Alzheimer (MA) ou des pathologies associées à un stade des plus précoces.

J'ai la mémoire qui flanche, je ne me souviens plus des choses « comme avant » ou « Je ne retrouve plus les noms et pourtant je les connais », « Je perds mes affaires » ou encore « J'oublie tout, j'ai confondu des rendez-vous ! ». Ce type de plaintes est rapporté très fréquemment en consultation de médecine générale par les patients ou par leurs proches. Les sujets de 20 ans ont tendance à en sourire mais ceux de plus de 50 s'en inquiètent.

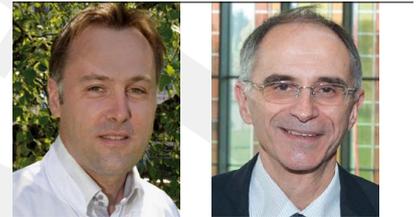
Alors, vous réalisez quelques tests cognitifs comme le MMSE ou le MOCA et ils sont normaux. Que faire ? En sourire car c'est normal avec l'âge ? Rassurer et suivre ? Investiguer et inquiéter à tort ou à raison ?

## Généralités

La plainte de mémoire correspond à l'expression d'une gêne vis-à-vis de sa mémoire. Il s'agit d'une perception personnelle que le sujet porte à l'égard de ses capacités mnésiques. Elle n'est pas spécifique car elle est observée dans des affections neurologiques, psychiatriques, du sommeil, iatrogènes, systémiques mais aussi dans le vieillissement cognitif. Elle ne peut être qualifiée de subjective que lorsqu'elle a été étudiée à l'aide de tests mnésiques spécifiques évaluant les processus d'encodage, de stockage et de récupération selon différentes modalités et que les performances cognitives du sujet sont dans les normes.

La fréquence de la plainte mnésique subjective est estimée à environ 17% en population générale (1) et 42% de sujets cognitivement normaux rapportent une plainte cognitive en médecine générale lorsqu'on leur pose la question mais seuls 10% d'entre eux s'en inquiètent (2). Au sein de centres spécialisés, tel que, comme les centres mémoire, cela est difficile à interpréter au regard des nombreux biais mais certaines études rapportent une prévalence allant jusqu'à 41% (3). Au centre Leenaards de la mémoire au CHUV à Lausanne, elle représente 9% des diagnostics retenus au sein de notre file active ; par ailleurs 40% des cas de trouble cognitif mineur (ou Mild Cognitive Impairment ou MCI) présentent une plainte mnésique marquée.

La plupart des études montrent des résultats contradictoires, chez des sujets cognitivement normaux, entre plainte mnésique et âge, genre, niveau socioculturel et performances objectives de mémoire.



**Dr Olivier Rouaud**  
Lausanne

**Pr Jean-François Démonet**  
Lausanne

Sur ce dernier point, une des remarques principales est la limite en termes de sensibilité des tests normés et validés à notre disposition pour identifier des changements subtils. C'est la raison pour laquelle, la recherche en neuropsychologie est très active pour développer de nouveaux outils plus sensibles.

Aujourd'hui, très clairement, plusieurs questions sont posées et sont sujettes à débats. Est-ce qu'une plainte cognitive subjective pourrait être un symptôme précoce de la MA ? Et si oui, existe-t-il des déterminants discriminants en faveur et en défaveur de cette hypothèse ?

## L'évolution du concept de plainte cognitive ?

Ce concept de plainte cognitive subjective est étudié depuis les années 1950 et différentes terminologies ont été utilisées. La première fut l'oubli bénin lié à l'âge, puis l'*age associated memory impairment* (AAMI), l'*age related cognitive decline* (ARCD) et plus récemment les *subjective memory impairment* (SMI) ou *subjective cognitive impairment* (SCI). Ces différentes entités ont été abandonnées du fait de leurs limites dans les définitions qu'elles proposaient ou dans leurs manières de considérer le fonctionnement cognitif normal lié à l'âge.

D'un point de vue neuropsychologique, la notion de plainte cognitive subjective fait intervenir la métacognition et en particulier la métamémoire. La métamémoire se définit comme l'ensemble des connaissances, expériences et évaluations dont nous disposons au sujet du fonctionnement de notre propre mémoire, de nos capacités mnésiques, mais aussi des stratégies de contrôle et d'autorégulation que nous déployons éventuellement pour un apprentissage optimal. Par conséquent, le fait de se plaindre peut correspondre à 2 situations. La première est une altération de la métamémoire en lien avec une erreur de prédiction des performances mnésiques, ce qui a pour conséquences de ressentir indûment une insuffisance de la performance d'apprentissage ou de rappel. La seconde possibilité est, soit au contraire, un bon fonctionnement de la métamémoire induisant à juste titre la perception d'un trouble non objectivé par des tests du fait d'un effet plafond. La métamémoire fait intervenir les fonctions exécutives et il a été montré un trouble de celles-ci

TAB. 1 Critères du SCD (2)	
<b>Critère d'inclusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déclin cognitif subjectif expérimenté par rapport à un statut antérieur et qui n'est pas en lien avec un événement particulier</li> <li>• Performances cognitives normales pour l'âge, le sexe et l'éducation aux tests standardisés, utilisés pour repérer les troubles cognitifs modérés (MCI) et la MA prodromale</li> </ul>	
Les deux critères doivent être présents	
<b>Critères d'exclusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCI ou MA prodromale</li> <li>• Peut être expliqué par une maladie neurologique ou psychiatrique, une maladie somatique, une prise de médicaments ou de drogues</li> </ul>	

TAB. 2 Phases de la MA selon le IWG et NIA-AA (4,5)		
Phase	IWG	NIA-AA
Préclinique	Asymptomatique à risque Pré-symptomatique (si mutation génétique)	MA préclinique
Troubles cognitifs légers (MCI)	MA prodromale	MCI dû à la MA
Démentielle	Démence liée à la MA	Démence due à la MA

dans la MA mais aussi dans les syndromes frontaux ainsi qu'en psychopathologie en cas de ruminations, d'anxiété, ou de dépression. Ainsi, deux approches différentes de la plainte cognitive subjective se dégagent. Il y a d'une part les troubles fonctionnels de la mémoire qui s'inscrivent dans un modèle psychosomatique et qui s'associent aux notions de stress, d'anxiété, de traits de personnalités et en particulier de névrose. Ces troubles sont en général rapportés chez des sujets de moins de 70 ans et sont exprimés par ceux-ci de longue date. Ce modèle est sensible à d'autres facteurs liés à la pression sociale où sont valorisées les performances, les compétences et la réussite et dans lequel le vieillissement est vécu négativement. Il y a d'autre part l'objectif d'identifier les patients suspects de MA parmi ceux qui expriment une plainte cognitive subjective. Pour ce faire, un consensus a été adopté en 2014 par Jessen et al (2) pour utiliser le terme de subjective cognitive decline (SCD) dont les critères sont rapportés ci-dessous (tab. 1). Cette terminologie intègre la temporalité avec la perception pour le sujet d'un changement par rapport à son état antérieur. A ces critères, les auteurs ont proposé d'y associer une liste de critères faisant suspecter une pathologie sous-jacente (« drapeaux rouges ») comme se plaindre de sa mémoire plus que d'une autre fonction cognitive, que cette plainte soit apparue dans les 5 ans, qu'elle survienne après 60 ans, qu'elle génère une inquiétude et que le sujet ressent des performances cognitives moins bonnes que celles de personnes de son âge. Cette entité fait l'objet de nombreuses recherches actuellement et est en constante évolution du fait des nouvelles connaissances physiopathologiques des maladies neurodégénératives.

### L'évolution de la définition de la MA à l'ère des biomarqueurs

Lors de ces 20 dernières années, de nouvelles connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ont été rapportées. Ceci a permis de faire évoluer radicalement la critériologie

de cette maladie puisqu'au début des années 2000, on ne l'identifiait qu'au stade de démence et qu'aujourd'hui, la majorité des auteurs s'accordent pour considérer que cette maladie est chronique et qu'elle a un stade préclinique d'une durée d'une vingtaine d'années. Elle est caractérisée sur le plan biologique par la présence de lésions amyloïdes et de dégénérescences neuro-fibrillaires liées à la pathologie TAU. Selon les modèles récents, son mode évolutif suit un processus dynamique intégrant ces anomalies biologiques initiales au sein du parenchyme cérébral et puis, dès que les systèmes de compensation sont dépassés, elle évolue progressivement, selon l'atteinte topographique lésionnelles, vers différents phénotypes correspondant au stade clinique, ou symptomatique, sans impact fonctionnel (trouble cognitif mineur (MCI) dû à la MA) puis avec (trouble cognitif majeur dû à la MA (démence) (tab. 2).

Le NIA-AA (4) et l'IWG (5) ont proposé des critères de recherche pour définir le stade préclinique de la MA se fondant sur des biomarqueurs en l'absence de symptômes objectifs. Le NIA-AA considère la plainte de mémoire comme un symptôme « subtil » de la maladie dans son stade préclinique si elle s'associe à la positivité des biomarqueurs alors que l'IWG considère qu'il s'agit d'une situation à risque de maladie.

### Dans l'état actuel des connaissances, peut-on considérer la plainte cognitive subjective comme un symptôme précoce de la MA ou un facteur de risque ?

La prévalence de la plainte mnésique est supérieure à la prévalence de la MA, ce qui signifie qu'une minorité de sujet avec plainte développera une MA. En revanche, les approches longitudinales s'accordent à montrer que la plainte de mémoire serait associée à un risque de futur déclin cognitif. La méta-analyse récente de Mitchell et al (6) montre que le risque de développer une démence est deux fois plus élevé chez les personnes présentant une plainte subjective de mémoire, que chez les personnes ne présentant pas de plainte. Les résultats des travaux examinant les liens entre la présence de plaques amyloïdes et la plainte de mémoire sont variables. Une association est trouvée dans certaines études (7) mais pas dans d'autres (8) et parfois uniquement chez les porteurs de l'allèle ApoE4 (9). L'étude INSIGHT, publiée récemment par Dubois et al (10), ne montre pas d'augmentation du risque de déclin à 30 mois de suivi chez des sujets exprimant une plainte associée à la présence d'une amyloïdopathie seule mesurée par le PET. En revanche, Buckley et al (11) ont montré que la sévérité du SCD était associée à une augmentation de la charge TAU au niveau du cortex entorhinal et de la charge A $\beta$  globale mesurées par le PET. Chez les sujets avec une plainte subjective de mémoire, outre une atrophie de la substance grise et de la substance blanche, il a été observé une réduction de la connectivité dans le réseau du mode par défaut (12). Norton et al (13) ont étudié la fréquence des plaintes de mémoire subjective auto-déclarées et rapportées par l'informant chez des individus d'une famille dont certains membres étaient porteurs d'une mutation préséniline 1 et leur association avec l'âge et le volume de l'hippocampe. Les résultats ont révélé des plaintes de mémoire subjective auto-déclarées plus élevées chez les porteurs de la mutation que chez les non-porteurs. D'autre part, il a été mis en évidence un lien significatif entre l'âge, le volume de l'hippocampe et les plaintes rapportées par les informants. En revanche, ce lien n'a pas été observé avec les plaintes auto-déclarées.

Bien que de nombreuses études aient montré les liens entre SCD et les mécanismes biologiques de la MA, la causalité reste incertaine. Les principaux arguments qui font remettre en question le SCD comme un symptôme précoce de la MA sont liés à la variabilité des résultats trouvée dans les études, et notamment, l'association entre SCD et symptômes dépressifs avec l'âge n'est pas encore claire. D'autre part, l'impact de l'âge sur les processus de neurodégénérescence initiale et son association avec le SCD font encore en débat. Aussi, même si, sur le plan clinique, la plainte semble être liée à un contexte psychopathologique pour lequel le traitement du symptôme a toute son importance, il est retrouvé des liens non fortuits entre le type de personnalité, l'effet du stress chronique et les symptômes dépressifs et la MA dans de nombreuses études épidémiologiques. Leur impact sur les processus biologiques de la MA via les différents mécanismes de l'inflammation sont aussi discutés et motivent la poursuite de cet axe de recherche.

### Mais en pratique que fait-on ?

Lorsqu'un patient se plaint de sa mémoire, il est recommandé de l'évaluer. Cette évaluation comporte un examen qualitatif approfondi de la plainte qui sera d'autant plus suspecte qu'elle comporte des oublis d'informations ou d'événements importants pour le patient, qu'elle induit des conséquences sur l'orientation dans le temps, que ces informations ne sont pas retrouvées malgré certains indices fournis par l'entourage et qu'il y a une impression de changement. Très souvent, l'entourage du sujet rapporte ce type de répliques : « Je viens de te le dire », « Je te l'ai déjà dit, tu le fais exprès ou quoi ? ». Une plainte mnésique peut d'emblée évoquer des difficultés de type attentionnel en lien soit avec un trouble de l'humeur soit avec un trouble anxieux. Le médecin généraliste évalue les antécédents médicaux, les comorbidités et la possible iatrogénie. L'examen clinique recherche en particulier des signes neurologiques focaux ou un syndrome parkinsonien. Le praticien, outre le MMSE, peut réaliser d'autres tests comme le MOCA ou le test des 5 mots de Dubois. Cette première étape est qualifiée de « syndromique » et peut permettre de rassurer certains patients, d'orienter d'autres patients vers une prise en soins psychologique, voire psychiatrique, et de suspecter un trouble neurocognitif dont le diagnostic étiologique nécessitera l'orientation vers un centre mémoire ou un spécialiste de la cognition.

### Références

- Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(11):1191-202
- Jessen F et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2014;10(6):844-52
- Elfgrén C et al. Subjective memory complaints, neuropsychological performance and psychiatric variables in memory clinic attendees: a 3-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(3)
- Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011;7(3):280-92
- Dubois B et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 2016;12(3):292-323
- Mitchell AJ. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(6):439-51
- Amariglio RE et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* 2012;50(12):2880-6
- Hollands S et al. Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *J Alzheimers Dis* 2015;43(2):677-86
- Rowe CC et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31(8):1275-83
- Dubois B et al. Cognitive and neuroimaging features and brain  $\beta$ -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* 2018;17(4):335-46
- Buckley RF et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global  $\beta$ -Amyloid Burden. *JAMA Neurol* 2017;74(12):1455-63
- Wang Y et al. Structural interactions within the default mode network identified by Bayesian network analysis in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8(8)
- Norton DJ et al. Subjective memory complaints in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology* 2017;89(14):1464-70

### Conclusions

La plainte cognitive subjective est un symptôme qui justifie, comme toute plainte, l'attention du clinicien et une évaluation neuropsychologique exhaustive pour rechercher une dysfonction. Lorsqu'aucun trouble n'est observé, il nous semble opportun de réévaluer le patient après un délai de 12 mois pour faire une comparaison intra-individuelle des performances cognitives et apprécier leur cinétique, ce qui sensibilise l'interprétation par rapport à une moyenne de population, notamment chez les sujets de haut niveau socio-culturel.

La considération de certains indicateurs comme l'inquiétude, l'impression de changement et l'âge auquel elle survient rend la plainte suspecte d'une pathologie dégénérative sous-jacente.

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de données pour la considérer comme un symptôme en tant que tel lié au processus biologique de la maladie d'Alzheimer. D'autre part, la définition de la maladie au stade préclinique reste un sujet de débat pour la recherche. En revanche, se plaindre constitue un risque de déclin cognitif qui motive un suivi clinique. Plus globalement, la plainte mnésique constitue un sujet important justifiant de poursuivre la recherche clinique et fondamentale dans l'objectif de la prévention primaire de la maladie, en particulier chez les sujets plus à risque de la maladie (génotype APOE4 hétéro-ou homozygotes par exemple).

**Dr Olivier Rouaud**, Olivier.Rouaud@chuv.ch

**Pr Jean-François Démonet**, Jean-Francois.Demonet@chuv.ch

Centre Leenaards de la mémoire  
Chemin de Mont-Paisible 16, 1011 Lausanne

**+** **Conflit d'intérêts** : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### Messages à retenir

Face à une plainte cognitive, les 3 messages sont clés :  
On écoute - On évalue et après on rassure ou on investigate - On suit